

①9 BUNDESREPUBLIK  
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES  
PATENTAMT

⑫ **Offenlegungsschrift**  
⑪ **DE 4004558 A1**

⑳ Aktenzeichen: P 40 04 558.7  
㉑ Anmeldetag: 14. 2. 90  
㉒ Offenlegungstag: 27. 9. 90

⑤1 Int. Cl. 5:  
**C07 H 19/173**  
C 07 H 19/20  
C 12 P 19/40  
A 61 K 31/71

DE 4004558 A1

③0 Unionspriorität: ③2 ③3 ③1  
27.02.89 JP 1-46183

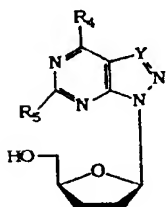
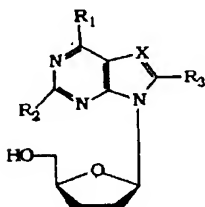
⑦1 Anmelder:  
Sanyo-Kokusaku Pulp Co., Ltd., Tokio/Tokyo, JP

⑦4 Vertreter:  
ter Meer, N., Dipl.-Chem. Dr.rer.nat.; Müller, F.,  
Dipl.-Ing., 8000 München; Steinmeister, H.,  
Dipl.-Ing.; Wiebusch, M., 4800 Bielefeld; Urner, P.,  
Dipl.-Phys. Ing.(grad.), Pat.-Anwälte, 8000 München

⑦2 Erfinder:  
Kojima, Eiji; Yoshioka, Hidetoshi, Iwakuni,  
Yamaguchi, JP; Fukinbara, Hidenori, Goutsu,  
Shimane, JP; Murakami, Kunichika, Iwakuni,  
Yamaguchi, JP

⑤4 2',3'-Didesoxypurininnucleoside und Verfahren zu ihrer Herstellung

2',3'-Didesoxypurininnucleoside der allgemeinen Formel [I]  
und/oder [II]

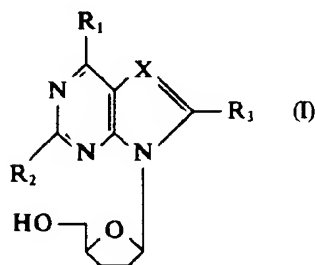


in der X und Y Stickstoffatome oder Kohlenstoffatome und  
R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> und R<sub>5</sub> unabhängig voneinander Wasserstoff-  
atome, Hydroxylgruppen, Aminogruppen, Alkylgruppen, Ha-

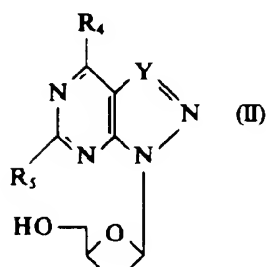
logenatome, Alkoxygruppen oder Mercaptogruppen bedeu-  
ten, Verfahren zu ihrer Herstellung und ihre Verwendung als  
antivirales Mittel, antiretrovirales Mittel, therapeutisches  
und vorbeugendes Mittel zur Behandlung von AIDS (Acqui-  
red Immuno Deficiency Syndrome), und experimentales  
Medikament und experimentales Reagens für die Anwen-  
dung in der Gentechnologie.

DE 4004558 A1

Die Erfindung betrifft 2',3'-Didesoxypurinnucleoside der allgemeinen Formeln [I] und/oder [II]



(in der X ein Stickstoffatom oder ein Kohlenstoffatom und R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> und R<sub>3</sub> unabhängig voneinander Wasserstoffatome, Hydroxylgruppen, Aminogruppen, Alkylgruppen, Halogenatome, Alkoxygruppen oder Mercaptogruppen sein können),



(in der Y ein Stickstoffatom oder ein Kohlenstoffatom und R<sub>4</sub> und R<sub>5</sub> unabhängig voneinander Wasserstoffatome, Hydroxylgruppen, Aminogruppen, Alkylgruppen, Halogenatome, Alkoxygruppen oder Mercaptogruppen sein können), und ein Verfahren zu ihrer Herstellung.

Bekannte 2',3'-Didesoxynucleoside wie 2',3'-Didesoxycytidin (im folgenden als DDC abgekürzt), 2',3'-Didesoxyadenosin (im folgenden als DDA abgekürzt) und 2',3'-Didesoxyinosin (im folgenden als DDI abgekürzt) besitzen antivirale Eigenschaften. Aufgrund ihrer bemerkenswerten Wirksamkeit, besonders als antiretrovirales Mittel, setzt man hohe Erwartungen in ihre Verwendung als anti-HIV-Mittel. Probleme bei ihrer Anwendung ergeben sich jedoch durch Nebenwirkungen auf den menschlichen Körper.

Namentlich DDC hat negative Auswirkungen auf das periphere Nervensystem, und sowohl DDA als auch DDI weisen eine Toxizität gegenüber dem Knochenmark auf.

Desweiteren wurde auch eine Toxizität gegenüber dem Knochenmark bei 3'-Azidothymidin (im folgenden als AZT abgekürzt) festgestellt, dem zur Zeit einzigen anerkannten therapeutischen Medikament gegen AIDS (N. Engl. J. Med., 316, 557, 1987; ibid., 317, 185, 1987; Nature, 325, 773, 1987).

Die Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist es, neue 2',3'-Didesoxynucleoside bereitzustellen, die als Medikamente mit antiviralen Eigenschaften, insbesondere antiretroviralen Eigenschaften, unter Beseitigung der genannten Probleme der bekannten 2',3'-Didesoxynucleoside wie DDC, DDA, DDI und AZT geeignet sind.

Diese Aufgabe wird durch die 2',3'-Didesoxypurinnucleoside des Hauptanspruchs gelöst.

O\*

Die neuen 2',3'-Didesoxypurinnucleoside werden durch die Verknüpfung von 2,3-Dideoxyribose mit Purinbasen oder mit Purinbasenanalogen, die mit verschiedenen Atomen oder funktionellen Gruppen (z. B. Wasserstoffatome, Hydroxylgruppen, Aminogruppen, Alkylgruppen, Halogenatomen, Alkoxygruppen, Mercaptogruppen etc.) modifiziert sind, durch die Einwirkung von Mikroorganismen synthetisiert. Die oben beschriebenen Probleme, die mit den konventionellen 2',3'-Didesoxynucleosiden (DDC, DDA, DDI, AZT usw.) auftreten, werden durch die Verwendung dieser Verbindungen, allein oder in Kombination mit den konventionellen 2',3'-Didesoxynucleosiden (DDC, DDA, DDI, AZT usw.), beseitigt.

Gegenstand der Erfindung sind daher die 2',3'-Didesoxypurinnucleoside gemäß Hauptanspruch. Die Unteransprüche betreffen bevorzugte Ausführungsformen dieses Erfindungsgegenstandes, Verfahren zu ihrer Herstellung und sie enthaltende Mittel zur Bekämpfung von Viren, Retroviren und von AIDS (Acquired Immuno Deficiency Syndrome), sowie ein Arzneimittel und Reagens zur Verwendung auf dem Gebiet der Gentechnologie.

Die Erfindung sei im folgenden näher unter Bezugnahme auf die beigefügten Zeichnungen erläutert.

In den Zeichnungen zeigt

Fig. 1-1 und Fig. 1-2 eine graphische Darstellung eines NMR- und eines IR-Spektrums der Verbindung des erfindungsgemäßen Beispiels 1,

Fig. 2-1 und Fig. 2-2 eine graphische Darstellung eines NMR- und eines IR-Spektrums der Verbindung des erfindungsgemäßen Beispiels 6,

Fig. 3-1 und Fig. 3-2 eine graphische Darstellung eines NMR- und eines IR-Spektrums der Verbindung des erfindungsgemäßen Beispiels 8,

Fig. 4-1 und Fig. 4-2 eine graphische Darstellung eines NMR- und eines IR-Spektrums der Verbindung des erfindungsgemäßen Beispiels 10,

Fig. 5-1 und Fig. 5-2 eine graphische Darstellung eines NMR- und eines IR-Spektrums der Verbindung des erfindungsgemäßen Beispiels 11,

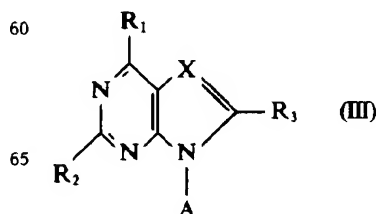
Fig. 6-1 und Fig. 6-2 eine graphische Darstellung eines NMR- und eines IR-Spektrums der Verbindung des erfindungsgemäßen Beispiels 14,

Fig. 7-1 und Fig. 7-2 eine graphische Darstellung eines NMR- und eines IR-Spektrums der Verbindung des erfindungsgemäßen Beispiels 16 und

Fig. 8-1 und Fig. 8-2 eine graphische Darstellung eines NMR- und eines IR-Spektrums der Verbindung des erfindungsgemäßen Beispiels 18.

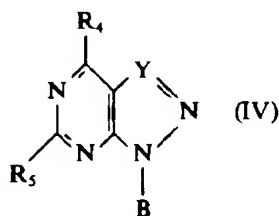
Die erfindungsgemäßen 2',3'-Didesoxypurinnucleoside können nach folgendem Verfahren hergestellt werden.

Insbesondere die 2',3'-Didesoxypurinnucleoside der allgemeinen Formel [I] können dadurch erhalten werden, daß man Purinverbindungen der allgemeinen Formel [III]



(in der A ein Wasserstoffatom, eine Ribofuranosylgruppe, eine Desoxyribofuranosylgruppe, eine 5'-Phosphat-ribofuranosylgruppe oder eine 5'-Phosphat-desoxyribofuranosylgruppe, X ein Stickstoffatom oder ein Kohlenstoffatom und R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> und R<sub>3</sub> unabhängig voneinander Wasserstoffatome, Hydroxylgruppen, Aminogruppen, Alkylgruppen, Halogenatome, Alkoxygruppen oder Mercaptogruppen sein können) in wäßriger Lösung in Gegenwart von Phosphorsäure oder Phosphat unter Einwirkung von Mikroorganismen der Gattung Escherichia, Klebsiella oder Erwinia mit 2',3'-Didesoxycytidin, 2',3'-Didesoxyuridin oder Desoxythymidin umsetzt.

Desweiteren können die 2',3'-Didesoxypurinnucleoside der allgemeinen Formel [II] dadurch erhalten werden, daß man Purinverbindungen der allgemeinen Formel [IV]



(in der B ein Wasserstoffatom, eine Ribofuranosylgruppe, eine Desoxyribofuranosylgruppe, eine 5'-Phosphat-ribofuranosylgruppe oder eine 5'-Phosphat-desoxyribofuranosylgruppe, Y ein Stickstoffatom oder ein Kohlenstoffatom und R<sub>4</sub> und R<sub>5</sub> unabhängig voneinander Wasserstoffatome, Hydroxylgruppen, Aminogruppen, Alkylgruppen, Halogenatome, Alkoxygruppen oder Mercaptogruppen sein können), in wäßriger Lösung in Gegenwart von Phosphorsäure oder Phosphat unter Einwirkung von Mikroorganismen der Gattung Escherichia, Klebsiella oder Erwinia mit 2',3'-Didesoxycytidin, 2',3'-Didesoxyuridin oder 3'-Desoxythymidin umsetzt.

Die Purinderivate der allgemeinen Formel [III] und [IV] können so wie sie als konstitutionelle Bestandteile der preiswerten Ribonucleinsäure erhalten werden oder aber nach chemischer Modifizierung durch bekannte Methoden verwendet werden. Zusätzlich können auch vollständig synthetisch hergestellte Purinbasenderivate, solche, die bereits kommerziell erhältlich sind, oder andere verwendet werden.

2',3'-Didesoxycytidin, 2',3'-Didesoxyuridin und 3'-Desoxythymidin können ohne weiteres durch bekannte Verfahren hergestellt werden.

Besonders 2',3'-Didesoxycytidin kann nach dem Verfahren von Horwitz et. al. in der Weise erhalten werden, daß aus 2'-Didesoxycytidin erhältliches N-Benzoyl-2'-desoxy-3',5'-di-O-mesylcytidin unter Rückflußbedingungen mit einer wäßrigen Natriumhydroxid-Lösung in Ethanol gekocht, das Reaktionsgemisch dann mit verdünnter Essigsäure behandelt und anschließend mit Kalium-tert.-butoxid in Dimethylsulfoxid umgesetzt wird, um so 2',3'-Didesoxy-2',3'-didehydrocytidin, das dann hydriert wird, zu erhalten (J. Org. Chem., 32, 817, 1967).

Auch 2',3'-Didesoxyuridin kann durch die in Gegenwart von Palladium/Bariumsulfat durchgeführte Hydrierung von 5'-O-Benzoyl-2'-brom-2'-desoxy-3'-O-mesyluridin, erhältlich aus Uridin, einem konstitutionellen Baustein der preiswerten Ribonucleinsäure, gewonnen werden (Chem. Pharm. Bull., 18, 554, 1970).

Desweiteren kann 3'-Desoxythymidin erhalten werden, indem das aus Thymidin-dimesylat nach der Metho-

de von Horwitz et al. (J. Org. Chem., 28, 942, 1963) hergestellte 1-(2-Desoxy-3,5-epoxy-β-D-threo-pentafuranosyl)-thymidin mit Kalium-tert.-butoxid in Dimethylformamid umgesetzt und anschließend katalytisch hydriert wird (Tetrahedron Lett., 38, 2725, 1964).

Als erfindungsgemäße Verbindungen der allgemeinen Formel [I] sind besonders die folgenden Verbindungen zu nennen:

- A) Purin-9-β-D-2',3'-didesoxyribofuranosid,
- B) 6-Chlorpurin-9-β-D-2',3'-didesoxyribofuranosid,
- C) 6-Methylpurin-9-β-D-2',3'-didesoxyribofuranosid,
- D) 2-Amino-6-chlorpurin-9-β-D-2',3'-didesoxyribofuranosid,
- E) 2-Amino-6-methylpurin-9-β-D-2',3'-didesoxyribofuranosid,
- F) 2,6-Diaminopurin-9-β-D-2',3'-didesoxyribofuranosid,
- G) 2,6-Dihydroxypurin-9-β-D-2',3'-didesoxyribofuranosid,
- H) 2,6-Dichlorpurin-9-β-D-2',3'-didesoxyribofuranosid,
- I) 6-Mercaptopurin-9-β-D-2',3'-didesoxyribofuranosid und
- J) 2-Amino-6-mercaptopurin-9-β-D-2',3'-didesoxyribofuranosid.

Weiterhin können als erfindungsgemäße Verbindungen der allgemeinen Formel [II] folgende Verbindungen besonders genannt werden:

- K) 6-Hydroxy-7-desaza-8-azapurin-9-β-D-2',3'-didesoxyribofuranosid und
- L) 6-Amino-8-azapurin-9-β-D-2',3'-didesoxyribofuranosid.

Als Verfahren zur Herstellung der 2',3'-Didesoxypurinnucleoside ausgehend von 2',3'-Didesoxypyrimidinnucleosid-Rohmaterial ist das Basenaustauschverfahren unter Verwendung von Mikroorganismen oder Enzymen aus den folgenden zwei Publikationen, die im folgenden erläutert werden, bekannt:

Die erste Veröffentlichung behandelt ein Verfahren zur Herstellung von 2',3'-Didesoxyadenosin, 2',3'-Didesoxyinosin und 2',3'-Didesoxyguanosin unter Verwendung von Escherichia coli AJ-2595 (Nucleic Acids Symposium Series, No. 20, 17, 1988).

Die Identifizierung der Produkte erfolgt hier jedoch nur durch HPLC. Aus der Menge des Reaktionsgemisches von nur 5 ml ist zu sehen, daß es sich nur um eine Reaktion im Labormaßstab handelt. Da eine praktische Isolierung nicht durchgeführt wird, werden auch die für eine industrielle Produktion notwendigen Isolierungs- und Reinigungsverfahren hier nicht angesprochen. Außerdem ist die aus den HPLC-Daten berechnete Ausbeute gering (33% bei einer Konzentration von 50 mMol bei der Synthese von 2',3'-Didesoxyadenosin), und die Reaktionszeiten betragen bis zu 24 Std. usw. Hierbei handelt es sich folglich auch in diesen Punkten schwerlich um eine industriell nutzbare Technik.

Die zweite Publikation betrifft die Synthese von 2',3'-Didesoxynucleosiden wie 6-N-Piperidinopurin-9-β-D-2',3'-didesoxyribofuranosid unter Verwendung von gereinigter Thymidinphosphorylase und Purinnucleosidphosphorylase (Japanische Offenlegungsschrift Nr. Sho 63-2 67 796).

Dieses Verfahren ist jedoch als industriell verwend-

barer Prozeß zur Herstellung des Produktes in besseren Ausbeuten während eines kurzen Zeitraums nicht denkbar, da, neben weiteren Gründen, zwei teure und schwer zugängliche Enzyme verwendet werden, die Ausbeute gering ist und lange Reaktionszeiten von einigen Tagen bis zu mehreren Wochen benötigt werden.

Die Erfindung ermöglicht dagegen ein neues industrielles Syntheseverfahren, mit dem die jeweiligen Nachteile der im Stand der Technik beschriebenen Verfahren beseitigt und 2',3'-Didesoxypurinnucleoside in guten Ausbeuten in kurzen Reaktionszeiten erhalten werden. Wie im folgenden aufgezeigt wird, werden durch das erfindungsgemäße Verfahren die konventionellen Prozesse in einigen Punkten stark verbessert.

Die erste Verbesserung besteht in der Anwendung von *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* und *Erwinia herbicola* als Mikroorganismen in den erfindungsgemäßen Reaktionen. Insbesondere weisen dabei der *E. coli* JA-300-Stamm (hinterlegt bei Biochemistry and Molecular Biology Section, Department of Biological Sciences, University of California Santa Barbara, CA 93 106, USA), der *K. pneumoniae* IFO-3321-Stamm und der *E. herbicola* IFO-12 686-Stamm (hinterlegt bei Institute for Fermentation, 17-85, Jusohomachi, 2-chome Yodogawa-ku, Osaka 532, Japan) ein hohes Basenaustauschvermögen auf. Die bei der erfindungsgemäßen Reaktion verwendeten Mikroorganismen, besonders der *E. coli* JA-300-Stamm, der *K. pneumoniae* IFO-3321-Stamm und der *E. herbicola* IFO-12 686-Stamm, die durch aufwendige Testverfahren aus einem großen Bereich ausgewählt wurden, ermöglichen es, 2',3'-Didesoxypurinnucleosiden in guten Ausbeuten aus 2',3'-Didesoxypyrimidinnucleosiden und Purinderivaten zu erhalten.

Die bei der erfindungsgemäßen Reaktion benutzten Mikroorganismen sind lebende Pilze und können durch die Auswahl geeigneter Wachstumsbedingungen mit geringeren Kosten, als für die gereinigten Enzyme aufgebracht werden müssen, in großen Mengen gezüchtet werden.

Desweiteren sind durch die Untersuchung von Parametern wie der Reaktionstemperatur, des pH-Wertes des Reaktionsgemisches und der Kinetik geeigneter Reaktionsbedingungen gefunden worden, mit denen gute Ausbeuten in kurzen Reaktionszeiten ermöglicht werden.

Insbesondere eine Reaktionstemperatur von 45 bis 55°C hat sich als bestens geeignet erwiesen. Für die erfindungsgemäße Reaktion besitzt dieser Bereich eine ausreichende Reaktionstemperatur für die Aktivität der Pyrimidinnucleosidphosphorylase und der Purinnucleosidphosphorylase, gleichzeitig aber auch die notwendige und ausreichende Reaktionstemperatur für die Unterdrückung der Aktivität von Enzymen wie Deaminase, die nicht direkt für die Reaktion notwendig sind.

Dabei muß beachtet werden, daß bei der Durchführung der Reaktion in diesem Temperaturbereich (45 bis 55°C) schon zu Beginn der Reaktion die Temperatur 45 bis 55°C betragen muß, d. h. das in einer Lösung verteilte Substrat (2',3'-Didesoxypyrimidinnucleosid und Purinnucleosidderivat) und die in einer Lösung verteilten Pilze müssen unabhängig voneinander auf 45 bis 55°C erwärmt und dann miteinander vermischt werden, um dann die Reaktion zu starten.

Wenn die Temperaturen der Lösungen, in denen das Substrat und die Pilze verteilt sind, beim Reaktionsbeginn voneinander differieren, würde die Temperatur beim Beginn der Reaktion durch das Vermischen beider

Lösungen nicht im geeigneten Temperaturintervall (45 bis 55°C) liegen, wodurch eine verringerte Ausbeute resultieren würde.

Es hat sich außerdem durch Untersuchungen gezeigt, daß im Hinblick auf die Reaktionsgeschwindigkeit des Reaktionsgemisches und die Produktstabilität der geeignete pH-Bereich zwischen 7,5 und 9,0 liegt.

Weiterhin hat sich durch Vergleich der erzielten Ausbeute in Abhängigkeit von der Zeit bei dem erfindungsgemäßen Reaktionssystem ergeben, daß eine Reaktionszeit von mehreren Stunden ausreichend ist.

Außerdem werden einfache Isolierungs- und Reinigungsverfahren bereitgestellt, insbesondere eine Zentrifugationstrennmethode für das Reaktionsgemisch und ein Reinigungsschritt durch ein Adsorptionsharz.

Das Reaktionsgemisch wird nach Beendigung der Reaktion einer Trennung durch Zentrifugation unterworfen, um so die Pilze abzuschneiden. Die überstehende Lösung wird abdekantiert und die so erhaltene Lösung über eine Säule gegeben, die mit einem nur das Reaktionsprodukt adsorbierenden Adsorptionsharz beschickt ist, um so das Phosphat usw. zu entfernen. Nachdem die Säule sorgfältig mit Wasser gewaschen worden ist, wird das adsorbierte Produkt mit einem geeigneten organischen Lösungsmittel eluiert und so die 2',3'-Didesoxypurinnucleoside erhalten.

Aus dem vorher gesagten ergibt sich, daß 2',3'-Didesoxypurinnucleoside durch ein einfaches Verfahren in guten Ausbeuten in kurzer Zeit erhalten werden können.

Die erfindungsgemäßen 2',3'-Didesoxypurinnucleoside sind als antivirales Mittel und antiretrovirales Mittel geeignet (d. h. als Mittel zur Bekämpfung von Viren und Retroviren), insbesondere als anti-HIV-Mittel, und wirksam als vorbeugendes und therapeutisches Mittel zur Behandlung von AIDS (Acquired Immuno Deficiency Syndrome).

Außerdem besitzen die erfindungsgemäßen 2',3'-Didesoxypurinnucleoside die Eigenschaft, als DNS-Ketten-Terminator zu wirken, und sind nützliche Arzneimittel und Wirkstoffe für die Gentechnologie.

#### Beispiel 1

In ein Fermentierbehälter werden 10 l einer Flüssigkeit, die 5 g/l Hefeextrakt, 10 g/l Pepton und 5 g/l NaCl enthält und auf einen pH-Wert von 7 eingestellt ist, gegeben und pasteurisiert.

In dieses Medium werden 100 mg *E. coli* JA-300 (Gene., 10, 157 (1980)) eingeführt und unter Schütteln 16 Std. bei einer Temperatur von 37°C gezüchtet.

Die Pilzkörper werden durch Zentrifugieren aus dem Medium abgetrennt und nach dem Waschen mit physiologischer Kochsalzlösung in einem 0,05 M Phosphatpuffer (pH 7,5), eingestellt mit  $\text{KH}_2\text{PO}_4$  und  $\text{Na}_2\text{HPO}_4$  (100 mg des feuchten Materials/ml), suspendiert.

Nach dem Erwärmen auf 50°C werden 70 ml dieser Pilzkörper-Suspension zu 70 ml eines mit  $\text{KH}_2\text{PO}_4$  und  $\text{Na}_2\text{HPO}_4$  auf einem pH-Wert von 7,5 eingestellten und zuvor auf 50°C erwärmten Reaktionsgemisches aus 7,0 mMol 2',3'-Didesoxyuridin und 7,0 mMol Purin in einem 0,05 m Phosphatpuffer gegeben.

Diese Mischung wird 4 Std. bei 50°C geschüttelt und dann während 3 min auf 100°C erhitzt.

Nach der Beendigung der Reaktion werden die Pilzkörper durch Zentrifugation abgeschieden und die überstehende Lösung in ein Becherglas abdekantiert (überstehende Lösung 1).

Zu den abgeschiedenen Pilzkörpern werden 70 ml eines Phosphatpuffers (0,05 M) mit einem pH-Wert von 7,5 gegeben. Nachdem für einige Zeit gerührt worden ist, wird erneut zentrifugiert und die überstehende Lösung in ein Becherglas abdekantiert. Dieses Verfahren wird zweimal durchgeführt (überstehende Lösungen 2 und 3).

Die überstehenden Lösungen 1, 2 und 3 werden nacheinander über eine mit einem Adsorptionsharz (HP-20, hergestellt von Mitsubishi Kasei) beladene Säule (4 × 20 cm) gegeben.

Nach dem Aufbringen und Durchlaufen der Lösungen wird diese Säule mit 1 l destilliertem Wasser gewaschen und das Produkt mit Methanol eluiert.

Nach der Entfernung des Lösungsmittels wird das Produkt wieder in Chloroform, das 10% Methanol enthält, gelöst und dann über eine mit Kieselgel beladene Säule (4 × 20 cm) chromatographiert. Als mobile Phase wird Chloroform, das 10% Methanol enthält, benutzt.

Die das Produkt enthaltenden Fraktionen werden vereinigt und aufkonzentriert. Die erhaltenen Feststoffe werden aus Methanol umkristallisiert. Die Kristalle werden getrocknet. Man erhält 0,6629 g (3,01 mMol) Purin-9- $\beta$ -D-2',3'-Didesoxyribofuranosid (Ausbeute: 43%). Schmelzpunkt: 152°C.

Das 1H-NMR-Spektrum (DMSO-d<sub>6</sub>) und das IR-Spektrum (KBr) sind in Fig. 1-1 und Fig. 1-2 graphisch dargestellt.

#### Beispiel 2

Eine zu Beispiel 1 analoge Reaktion wird durchgeführt, wobei Purin-9- $\beta$ -D-2'-desoxyribofuranosid anstelle von Purin verwendet wird. Das durch die Reaktion erhaltene Produkt wird mit den in Beispiel 1 beschriebenen Methoden nachbehandelt und gereinigt. Es werden 0,3237 g (1,47 mMol) Purin-9- $\beta$ -D-2',3'-didesoxyribofuranosid als trockener Feststoff erhalten (Ausbeute: 21%).

#### Beispiel 3

Eine zu Beispiel 1 analoge Reaktion wird durchgeführt, wobei Purin-9- $\beta$ -D-ribofuranosid anstelle von Purin verwendet wird. Das durch die Reaktion erhaltene Produkt wird mit den in Beispiel 1 beschriebenen Methoden nachbehandelt und gereinigt. Es werden 0,4162 g (1,89 mMol) Purin-9- $\beta$ -D-2',3'-didesoxyribofuranosid als trockener Feststoff erhalten (Ausbeute: 27%).

#### Beispiel 4

Eine zu Beispiel 1 analoge Reaktion wird durchgeführt, wobei 3'-Desoxythymidin anstelle von 2',3'-Dideoxyuridin verwendet wird. Das durch die Reaktion erhaltene Produkt wird mit den in Beispiel 1 beschriebenen Methoden nachbehandelt und gereinigt. Es werden 0,6276 g (2,85 mMol) Purin-9- $\beta$ -D-2',3'-didesoxyribofuranosid als trockener Feststoff erhalten (Ausbeute: 41%).

#### Beispiel 5

Eine zu Beispiel 1 analoge Reaktion wird durchgeführt, wobei 2',3'-Dideoxycytidin anstelle von 2',3'-Dideoxyuridin verwendet wird. Das durch die Reaktion erhaltene Produkt wird mit den in Beispiel 1 beschriebenen Methoden nachbehandelt und gereinigt. Es werden

0,1850 g (0,84 mMol) Purin-9- $\beta$ -D-2',3'-didesoxyribofuranosid als trockener Feststoff erhalten (Ausbeute: 12%).

#### Beispiel 6

Eine zu Beispiel 1 analoge Reaktion wird durchgeführt, wobei 6-Chlorpurin anstelle von Purin verwendet wird. Das durch die Reaktion erhaltene Produkt wird mit den in Beispiel 1 beschriebenen Methoden nachbehandelt und gereinigt. Es werden 0,9267 g (3,64 mMol) 6-Chlorpurin-9- $\beta$ -D-2',3'-didesoxyribofuranosid als trockener Feststoff erhalten (Ausbeute: 52%). Schmelzpunkt: 104°C

Das 1H-NMR-Spektrum (DMSO-d<sub>6</sub>) und das IR-Spektrum (KBr) sind in Fig. 2-1 und Fig. 2-2 graphisch dargestellt.

#### Beispiel 7

Eine zu Beispiel 1 analoge Reaktion wird durchgeführt, wobei 6-Chlorpurin-9- $\beta$ -D-ribofuranosid anstelle von Purin verwendet wird. Das durch die Reaktion erhaltene Produkt wird mit den in Beispiel 1 beschriebenen Methoden nachbehandelt und gereinigt. Es werden 0,6951 g (2,73 mMol) 6-Chlorpurin-9- $\beta$ -D-2',3'-dideoxyribofuranosid als trockener Feststoff erhalten (Ausbeute: 39%).

#### Beispiel 8

Eine zu Beispiel 1 analoge Reaktion wird durchgeführt, wobei 6-Methylpurin anstelle von Purin verwendet wird. Das durch die Reaktion erhaltene Produkt wird mit den in Beispiel 1 beschriebenen Methoden nachbehandelt und gereinigt. Es werden 0,9019 g (3,85 mMol) 6-Methylpurin-9- $\beta$ -D-2',3'-dideoxyribofuranosid als trockener Feststoff erhalten (Ausbeute: 55%).

Schmelzpunkt: 110°C

Das 1H-NMR-Spektrum (DMSO-d<sub>6</sub>) und das IR-Spektrum (KBr) sind in Fig. 3-1 und Fig. 3-2 graphisch dargestellt.

#### Beispiel 9

Eine zu Beispiel 1 analoge Reaktion wird durchgeführt, wobei 6-Methylpurin-9- $\beta$ -D-ribofuranosid anstelle von Purin verwendet wird. Das durch die Reaktion erhaltene Produkt wird mit den in Beispiel 1 beschriebenen Methoden nachbehandelt und gereinigt. Es werden 0,5247 g (2,24 mMol) 6-Methylpurin-9- $\beta$ -D-2',3'-dideoxyribofuranosid als trockener Feststoff erhalten (Ausbeute: 32%).

#### Beispiel 10

Eine zu Beispiel 1 analoge Reaktion wird durchgeführt, wobei 2-Amino-6-chlorpurin anstelle von Purin verwendet wird. Das durch die Reaktion erhaltene Produkt wird mit den in Beispiel 1 beschriebenen Methoden nachbehandelt und gereinigt. Es werden 1,057 g (3,92 mMol) 2-Amino-6-chlorpurin-9- $\beta$ -D-2',3'-dideoxyribofuranosid als trockener Feststoff erhalten (Ausbeute: 56%).

Schmelzpunkt: 138°C

Das 1H-NMR-Spektrum (DMSO-d<sub>6</sub>) und das IR-Spektrum (KBr) sind in Fig. 4-1 und Fig. 4-2 graphisch dargestellt.

stellt.

#### Beispiel 11

Eine zu Beispiel 1 analoge Reaktion wird durchgeführt, wobei 6-Mercaptopurin anstelle von Purin verwendet und der pH-Wert des Reaktionsgemisches auf 9 eingestellt wird. Ein pH-Wert von 9 wird benötigt, um die Löslichkeit des Mediums 6-Mercaptopurin zu erhöhen. Das durch die Reaktion erhaltene Produkt wird mit den in Beispiel 1 beschriebenen Methoden nachbehandelt und gereinigt. Es werden 0,2119 g (0,84 mMol) 6-Mercaptopurin-9- $\beta$ -D-2',3'-didesoxyribofuranosid als trockener Feststoff erhalten (Ausbeute: 12%). Schmelzpunkt: 188°C  
Das 1H-NMR-Spektrum (DMSO-d<sub>6</sub>) und das IR-Spektrum (KBr) sind in Fig. 5-1 und Fig. 5-2 graphisch dargestellt.

#### Beispiel 12

Eine zu Beispiel 1 analoge Reaktion wird durchgeführt, wobei 6-Mercaptopurin-9- $\beta$ -D-ribofuranosid anstelle von Purin verwendet wird. Das durch die Reaktion erhaltene Produkt wird mit den in Beispiel 1 beschriebenen Methoden nachbehandelt und gereinigt. Es werden 0,3709 g (1,47 mMol) 6-Mercaptopurin-9- $\beta$ -D-2',3'-didesoxyribofuranosid als trockener Feststoff erhalten (Ausbeute: 21%).

#### Beispiel 13

Eine zu Beispiel 1 analoge Reaktion wird durchgeführt, wobei 6-Mercaptopurin-9- $\beta$ -D-ribofuranosid-5'-monophosphat anstelle von Purin verwendet wird. Das durch die Reaktion erhaltene Produkt wird mit den in Beispiel 1 beschriebenen Methoden nachbehandelt und gereinigt. Es werden 0,3179 g (1,26 mMol) 6-Mercaptopurin-9- $\beta$ -D-2',3'-didesoxyribofuranosid als trockener Feststoff erhalten (Ausbeute: 18%).

#### Beispiel 14

Eine zu Beispiel 1 analoge Reaktion wird durchgeführt, wobei 2-Amino-6-mercaptopurin anstelle von Purin verwendet und der pH-Wert des Reaktionsgemisches auf 9 eingestellt wird. Ein pH-Wert von 9 wird benötigt, um die Löslichkeit des Rohmaterials 2-Amino-6-mercaptopurin zu erhöhen. Das durch die Reaktion erhaltene Produkt wird mit den in Beispiel 1 beschriebenen Methoden nachbehandelt und gereinigt. Es werden 0,3181 g (1,19 mMol) 2-Amino-6-mercaptopurin-9- $\beta$ -D-2',3'-didesoxyribofuranosid als trockener Feststoff erhalten (Ausbeute: 17%). Schmelzpunkt: 203°C  
Das 1H-NMR-Spektrum (Pyridin-d<sub>5</sub>) und das IR-Spektrum (KBr) sind in Fig. 6-1 und Fig. 6-2 graphisch dargestellt.

#### Beispiel 15

Eine zu Beispiel 1 analoge Reaktion wird durchgeführt, wobei 2-Amino-6-mercaptopurin-9- $\beta$ -D-ribofuranosid anstelle von Purin verwendet wird. Das durch die Reaktion erhaltene Produkt wird mit den in Beispiel 1 beschriebenen Methoden nachbehandelt und gereinigt. Es werden 0,4304 g (1,61 mMol) 2-Amino-6-mercaptopurin 9- $\beta$ -D-2',3'-didesoxyribofuranosid als trockener Feststoff erhalten (Ausbeute: 23%).

kenen Feststoff erhalten (Ausbeute: 23%).

#### Beispiel 16

Eine zu Beispiel 1 analoge Reaktion wird durchgeführt, wobei 6-Hydroxy-7-desaza-8-azapurin anstelle von Purin verwendet wird. Das durch die Reaktion erhaltene Produkt wird mit den in Beispiel 1 beschriebenen Methoden nachbehandelt und gereinigt. Es werden 0,6780 g (2,87 mMol) 6-Hydroxy-7-desaza-8-azapurin-9- $\beta$ -D-2',3'-didesoxyribofuranosid als trockener Feststoff erhalten (Ausbeute: 41%). Schmelzpunkt: 184°C  
Das 1H-NMR-Spektrum (DMSO-d<sub>6</sub>) und das IR-Spektrum (KBr) sind in Fig. 7-1 und Fig. 7-2 graphisch dargestellt.

#### Beispiel 17

Eine zu Beispiel 16 analoge Reaktion wird durchgeführt, wobei 3'-Desoxythymidin anstelle von 2',3'-Dideoxyuridin verwendet wird. Das durch die Reaktion erhaltene Produkt wird mit den in Beispiel 1 beschriebenen Methoden nachbehandelt und gereinigt. Es werden 0,5953 g (2,52 mMol) 6-Hydroxy-7-desaza-8-azapurin-9- $\beta$ -D-2',3'-didesoxyribofuranosid als trockener Feststoff erhalten (Ausbeute: 36%).

#### Beispiel 18

Eine zu Beispiel 1 analoge Reaktion wird durchgeführt, wobei 6-Amino-8-azapurin anstelle von Purin verwendet wird. Das durch die Reaktion erhaltene Produkt wird mit den in Beispiel 1 beschriebenen Methoden nachbehandelt und gereinigt. Es werden 0,8599 g (3,64 mMol) 6-Amino-8-azapurin-9- $\beta$ -D-2',3'-dideoxyribofuranosid als trockener Feststoff erhalten (Ausbeute: 52%). Schmelzpunkt: 192°C  
Das 1H-NMR-Spektrum (DMSO-d<sub>6</sub>) und das IR-Spektrum (KBr) sind in Fig. 8-1 und Fig. 8-2 graphisch dargestellt.

#### Beispiel 19

Eine zu Beispiel 1 analoge Reaktion wird durchgeführt, wobei E. coli JC-411 (Proc. Nat. Acad. Sci. U. S. A. 60, 160 (1968); hinterlegt bei Department of Human Genetics, Yale University School of Medicine 333 Cedar Street, P. O. Box 3333, New Haven, Connecticut 06510, USA; JC-411 ist identisch mit CGSC 4274) anstelle von E. coli JA-300 verwendet wird. Das durch die Reaktion erhaltene Produkt wird mit den in Beispiel 1 beschriebenen Methoden nachbehandelt und gereinigt. Es werden 0,4780 g (2,17 mMol) Purin-9- $\beta$ -D-2',3'-dideoxyribofuranosid als trockener Feststoff erhalten (Ausbeute: 31%).

#### Beispiel 20

Eine zu Beispiel 10 analoge Reaktion wird durchgeführt, wobei K. pneumoniae IFO-3321 (beschrieben in List of Cultures, 1984, veröffentlicht durch Institute of Fermentation, Foundation) anstelle von E. coli JA-300 verwendet wird. Das durch die Reaktion erhaltene Produkt wird mit den in Beispiel 1 beschriebenen Methoden nachbehandelt und gereinigt. Es werden 1,019 g (3,78 mMol) 2-Amino-6-chlorpurin-9- $\beta$ -D-2',3'-dideoxyribofuranosid als trockener Feststoff erhalten (Ausbeute: 23%).

yrifuranosid als trockener Feststoff erhalten (Ausbeute: 54%).

### Beispiel 21

Eine zu Beispiel 8 analoge Reaktion wird durchgeführt, wobei *E. herbicola* IFO-12 686 (beschrieben in List of Cultures, 1984, veröffentlicht durch Institute of Fermentation, Foundation) anstelle von *E. coli* JA-300 verwendet wird. Das durch die Reaktion erhaltene Produkt wird mit den in Beispiel 1 beschriebenen Methoden nachbehandelt und gereinigt. Es werden 0,6395 g (2,73 mMol) 6-Methylpurin-9- $\beta$ -D-2',3'-didesoxyribofuranosid als trockener Feststoff erhalten (Ausbeute: 39%).

### Beispiel 22

Eine zu Beispiel 11 analoge Reaktion wird durchgeführt, wobei *K. pneumoniae* IFO-3321 (beschrieben in List of Cultures, 1984, veröffentlicht durch Institute of Fermentation, Foundation) anstelle von *E. coli* JA-300 verwendet wird. Das durch die Reaktion erhaltene Produkt wird mit den in Beispiel 1 beschriebenen Methoden nachbehandelt und gereinigt. Es werden 0,2649 g (1,05 mMol) 6-Mercaptopurin-9- $\beta$ -D-2',3'-didesoxyribofuranosid als trockener Feststoff erhalten (Ausbeute: 15%).

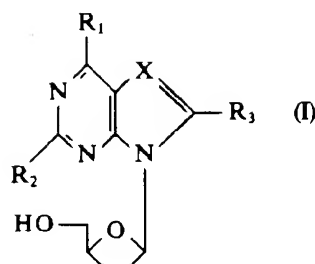
Wie oben beschrieben, zeigen die erfindungsgemäßen 2',3'-Didesoxypurinnucleoside Wirksamkeit als antivirale und antiretrovirale Mittel und sind insbesondere als anti-HIV-Mittel nützlich, also als vorbeugendes und therapeutisches Medikament gegen AIDS. Außerdem sind sie aufgrund ihrer Eigenschaften als DNS-Kettenterminator als Reagentien in der Gentechnologie verwendbar.

Die erfindungsgemäßen 2',3'-Didesoxypurinnucleoside können einzeln oder auch in Kombination durch Vermischen zweier oder mehrerer Verbindungen oder durch gemeinsame Applikation verwendet werden. Sie sind zudem auch ausgezeichnet geeignet, bei gemeinsamer Anwendung die Dosierung herkömmlicher 2',3'-Didesoxynucleoside (DDC, DDA, DDI, AZT usw.) herabzusetzen und so unerwünschte Nebenwirkungen zu beseitigen.

Weiterhin können nach dem erfindungsgemäßen Herstellungsverfahren 2',3'-Didesoxypurinnucleoside aus 2',3'-Didesoxypyrimidinnucleosiden und Purinderivaten innerhalb kurzer Zeit in guten Ausbeuten auf einfache Weise isoliert werden. Die verwendeten Reagentien sind preiswert, und die verwendeten Mikroorganismen können durch einfache Kulturverfahren in großen Mengen hergestellt werden. Außerdem können kommerziell erhältliche Laborgeräte benutzt werden, es sind keine Spezialapparaturen notwendig. Das erfindungsgemäße Verfahren stellt somit einen ausgezeichneten ökonomischen und industriell verwertbaren Herstellungsprozeß dar.

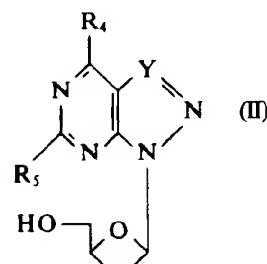
### Patentansprüche

1. 2',3'-Didesoxypurinnucleoside der allgemeinen Formel [I]



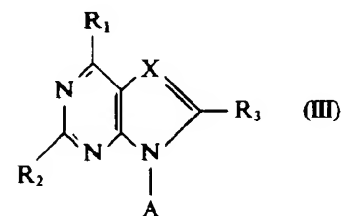
in der X ein Stickstoffatom oder ein Kohlenstoffatom und  $R_1$ ,  $R_2$  und  $R_3$  unabhängig voneinander Wasserstoffatome, Hydroxylgruppen, Aminogruppen, Alkylgruppen, Halogenatome, Alkoxygruppen oder Mercaptogruppen bedeuten.

2. 2',3'-Didesoxypurinnucleoside der allgemeinen Formel [II]



in der Y ein Stickstoffatom oder ein Kohlenstoffatom und  $R_4$  und  $R_5$  unabhängig voneinander Wasserstoffatome, Hydroxylgruppen, Aminogruppen, Alkylgruppen, Halogenatome, Alkoxygruppen oder Mercaptogruppen bedeuten.

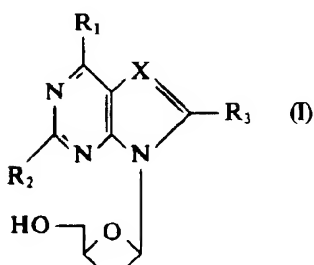
3. 2-Amino-6-chlorpurin-9- $\beta$ -D-2',3'-didesoxyribofuranosid.
4. 6-Mercaptopurin-9- $\beta$ -D-2',3'-didesoxyribofuranosid.
5. 2-Amino-6-mercaptopurin-9- $\beta$ -D-2',3'-didesoxyribofuranosid.
6. Verfahren zur Herstellung von 2',3'-Didesoxypurinnucleosiden, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Purin-Verbindung der allgemeinen Formel [III]



(in der A ein Wasserstoffatom, eine Ribofuranosylgruppe, eine Desoxyribofuranosylgruppe, eine 5'-Phosphat-ribofuranosylgruppe oder eine 5'-Phosphat-desoxyribofuranosylgruppe, X ein Stickstoffatom oder ein Kohlenstoffatom und  $R_1$ ,  $R_2$  und  $R_3$  unabhängig voneinander Wasserstoffatome, Hydroxylgruppen, Aminogruppen, Alkylgruppen, Halogenatome, Alkoxygruppen oder Mercaptogruppen bedeuten) in wäßriger Lösung in Gegenwart von Phosphorsäure oder Phosphat un-

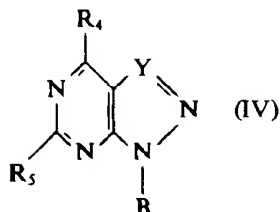


ter Einwirkung von Mikroorganismen der Gattung Escherichia, Klebsiella oder Erwinia mit 2',3'-Didesoxycytidin, 2',3'-Didesoxyuridin oder 3'-Desoxythymidin zu einem 2',3'-Didesoxypurinnucleoside der allgemeinen Formel [I]

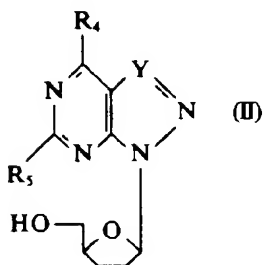


in der X, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> und R<sub>3</sub> die bezüglich der allgemeinen Formel [III] angegebenen Bedeutungen besitzen, umsetzt.

7. Verfahren zur Herstellung von 2',3'-Didesoxypurinnucleoside, dadurch gekennzeichnet, daß man Purin-Verbindungen der allgemeinen Formel [IV]



(in der B ein Wasserstoffatom, eine Ribofuranosylgruppe, eine Desoxyribofuranosylgruppe, eine 5'-Phosphat-ribofuranosylgruppe oder 5'-Phosphat-desoxyribofuranosylgruppe, Y ein Stickstoffatom oder ein Kohlenstoffatom und R<sub>4</sub> und R<sub>5</sub> unabhängig voneinander Wasserstoffatome, Hydroxylgruppen, Aminogruppen, Alkylgruppen, Halogenatome, Alkoxygruppen oder Mercapto-  
gruppen bedeuten) in wäßriger Lösung in Gegenwart von Phosphorsäure oder Phosphat unter Einwirkung von Mikroorganismen der Gattung Escherichia, Klebsiella oder Erwinia mit 2',3'-Didesoxycytidin, 2',3'-Didesoxyuridin oder 3'-Desoxythymidin zu einem 2',3'-Didesoxypurinnucleosid der allgemeinen Formel [II]



(in der Y, R<sub>4</sub> und R<sub>5</sub> die bezüglich der allgemeinen Formel [IV] angegebenen Bedeutungen besitzen, umsetzt.

8. Verfahren zur Herstellung von 2',3'-Didesoxypurinnucleosiden, dadurch gekennzeichnet, daß man

nach dem Umsetzen der Purin-Verbindungen der allgemeinen Formel [III] nach dem Verfahren gemäß Anspruch 6 mit 2',3'-Didesoxycytidin, 2',3'-Didesoxyuridin oder 3'-Desoxythymidin in wäßriger Lösung in Gegenwart von Phosphorsäure oder Phosphat unter Einwirkung von Mikroorganismen der Gattung Escherichia, Klebsiella oder Erwinia die Verunreinigungen aus der durch Zentrifugation der Reaktionsflüssigkeit erhaltenen Lösung durch synthetische Adsorbentien entfernt, um die 2',3'-Didesoxypurinnucleoside der allgemeinen Formel [I] nach Anspruch 1 zu isolieren.

9. Verfahren zur Herstellung von 2',3'-Didesoxypurinnucleosiden, dadurch gekennzeichnet, daß man nach dem Umsetzen der Purinverbindungen der allgemeinen Formel [IV] nach dem Verfahren gemäß Anspruch 7 mit 2',3'-Didesoxycytidin, 2',3'-Didesoxyuridin oder 3'-Desoxythymidin in wäßriger Lösung in Gegenwart von Phosphorsäure oder Phosphat unter Einwirkung von Mikroorganismen der Gattung Escherichia, Klebsiella oder Erwinia die Verunreinigungen aus der durch Zentrifugation der Reaktionsflüssigkeit erhaltenen Lösung durch synthetische Adsorbentien entfernt, um die 2',3'-Didesoxypurinnucleoside der allgemeinen Formel [I] nach Anspruch 2 zu isolieren.

10. Verfahren zur Herstellung von 2',3'-Didesoxypurinnucleosiden, dadurch gekennzeichnet, daß bei der Umsetzung der Purin-Verbindungen der allgemeinen Formel [III] nach dem Verfahren gemäß Anspruch 6 mit 2',3'-Didesoxycytidin, 2',3'-Didesoxyuridin oder 3'-Desoxythymidin in wäßriger Lösung in Gegenwart von Phosphorsäure oder Phosphat unter Einwirkung von Mikroorganismen der Gattung Escherichia, Klebsiella oder Erwinia zur Herstellung der 2',3'-Didesoxypurinnucleoside der allgemeinen Formel [I] nach Anspruch 1 die vorher auf eine Temperatur von 45 bis 55°C erwärmten Mikroorganismen der Gattung Escherichia, Klebsiella oder Erwinia zu der vorher auf eine Temperatur von 45 bis 55°C erwärmten wäßrigen Lösung gibt, um gute Ausbeuten zu erhalten.

11. Verfahren zur Herstellung von 2',3'-Didesoxypurinnucleosiden, dadurch gekennzeichnet, daß bei der Umsetzung der Purin-Verbindungen der allgemeinen Formel [IV] nach dem Verfahren gemäß Anspruch 7 mit 2',3'-Didesoxycytidin, 2',3'-Didesoxyuridin oder 3'-Desoxythymidin in wäßriger Lösung in Gegenwart von Phosphorsäure oder Phosphat unter Einwirkung von Mikroorganismen der Gattung Escherichia, Klebsiella oder Erwinia zur Herstellung der 2',3'-Didesoxypurinnucleoside der allgemeinen Formel [II] nach Anspruch 2 die vorher auf 45 bis 55°C erwärmten Mikroorganismen der Gattung Escherichia, Klebsiella oder Erwinia zu der vorher auf 45 bis 55°C erwärmten wäßrigen Lösung gibt, um gute Ausbeuten zu erhalten.

12. Verfahren zur Herstellung von 2',3'-Didesoxypurinnucleosiden, dadurch gekennzeichnet, daß man bei der Umsetzung der Purin-Verbindungen der allgemeinen Formel [III] nach dem Verfahren von Anspruch 6 mit 2',3'-Didesoxycytidin, 2',3'-Didesoxyuridin oder 3'-Desoxythymidin in wäßriger Lösung in Gegenwart von Phosphorsäure oder Phosphat unter Einwirkung von Mikroorganismen der Gattung Escherichia, Klebsiella oder Erwinia zur Herstellung der 2',3'-Didesoxypurinnucleoside der allgemeinen Formel [I] nach Anspruch 1 als



Vertreter der Gattung *Escherichia* den Stamm *E. coli* JA-300, als Vertreter der Gattung *Klebsiella* den Stamm *K. pneumoniae* IFO-3321 und als Vertreter der Gattung *Erwinia* den Stamm *E. herbicola* IFO-12686 als Mikroorganismen bei der Reaktion 5 einsetzt.

13. Verfahren zur Herstellung von 2',3'-Didesoxypurinnucleosiden, dadurch gekennzeichnet, daß man bei der Umsetzung der Purin-Verbindungen der allgemeinen Formel [IV] nach dem Verfahren 10 von Anspruch 7 mit 2',3'-Didesoxycytidin, 2',3'-Didesoxyuridin oder 3'-Desoxythymidin in wäßriger Lösung in Gegenwart von Phosphorsäure oder Phosphat unter Einwirkung von Mikroorganismen der Gattung *Escherichia*, *Klebsiella* oder *Erwinia* 15 zur Herstellung der 2',3'-Didesoxypurinnucleoside der allgemeinen Formel [I] nach Anspruch 1 als Vertreter der Gattung *Escherichia* den Stamm *E. coli* JA-300, als Vertreter der Gattung *Klebsiella* den Stamm *K. pneumoniae* IFO-3321 und als Vertreter der Gattung *Erwinia* den Stamm *E. herbicola* IFO-12686 als Mikroorganismen bei der Reaktion 20 einsetzt.

14. Antivirales Mittel enthaltend mindestens ein 2',3'-Didesoxypurinnucleosid der allgemeinen Formel [I] nach Anspruch 1 oder/und der allgemeinen Formel [II] nach Anspruch 2 als Wirkstoff. 25

15. Antiretrovirales Mittel enthaltend mindestens ein 2',3'-Didesoxypurinnucleosid der allgemeinen Formel [I] nach Anspruch 1 oder/und der allgemeinen Formel [II] nach Anspruch 2 als Wirkstoff. 30

16. Mittel zur therapeutischen und vorbeugenden Behandlung von AIDS (Acquired Immuno Deficiency Syndrome) enthaltend mindestens ein 2',3'-Didesoxypurinnucleosid der allgemeinen Formel [I] 35 nach Anspruch 1 oder/und der allgemeinen Formel [II] nach Anspruch 2 als Wirkstoff.

17. Experimentales Medikament und experimentales Reagens zur Verwendung auf dem Gebiet der Gentechnologie enthaltend mindestens ein 2',3'-Didesoxypurinnucleosid der allgemeinen Formel [I] 40 nach Anspruch 1 oder/und der allgemeinen Formel [II] nach Anspruch 2 als Wirkstoff.

Hierzu 16 Seite(n) Zeichnungen

45

50

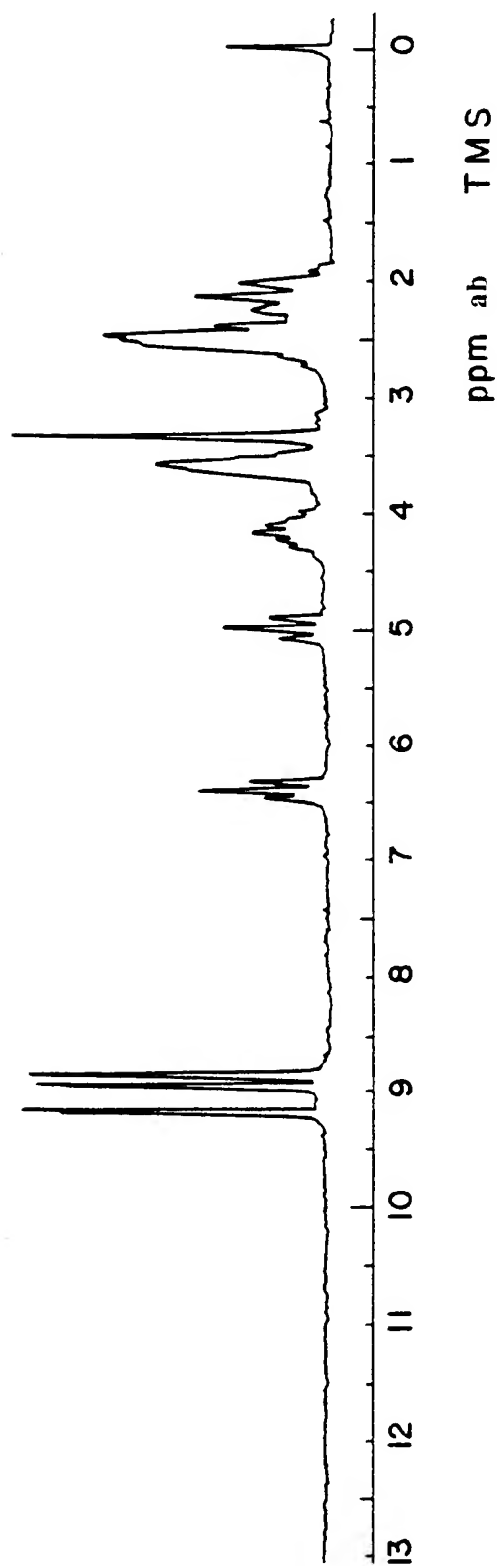
55

60

65

— Leerseite —

Fig. 1-1



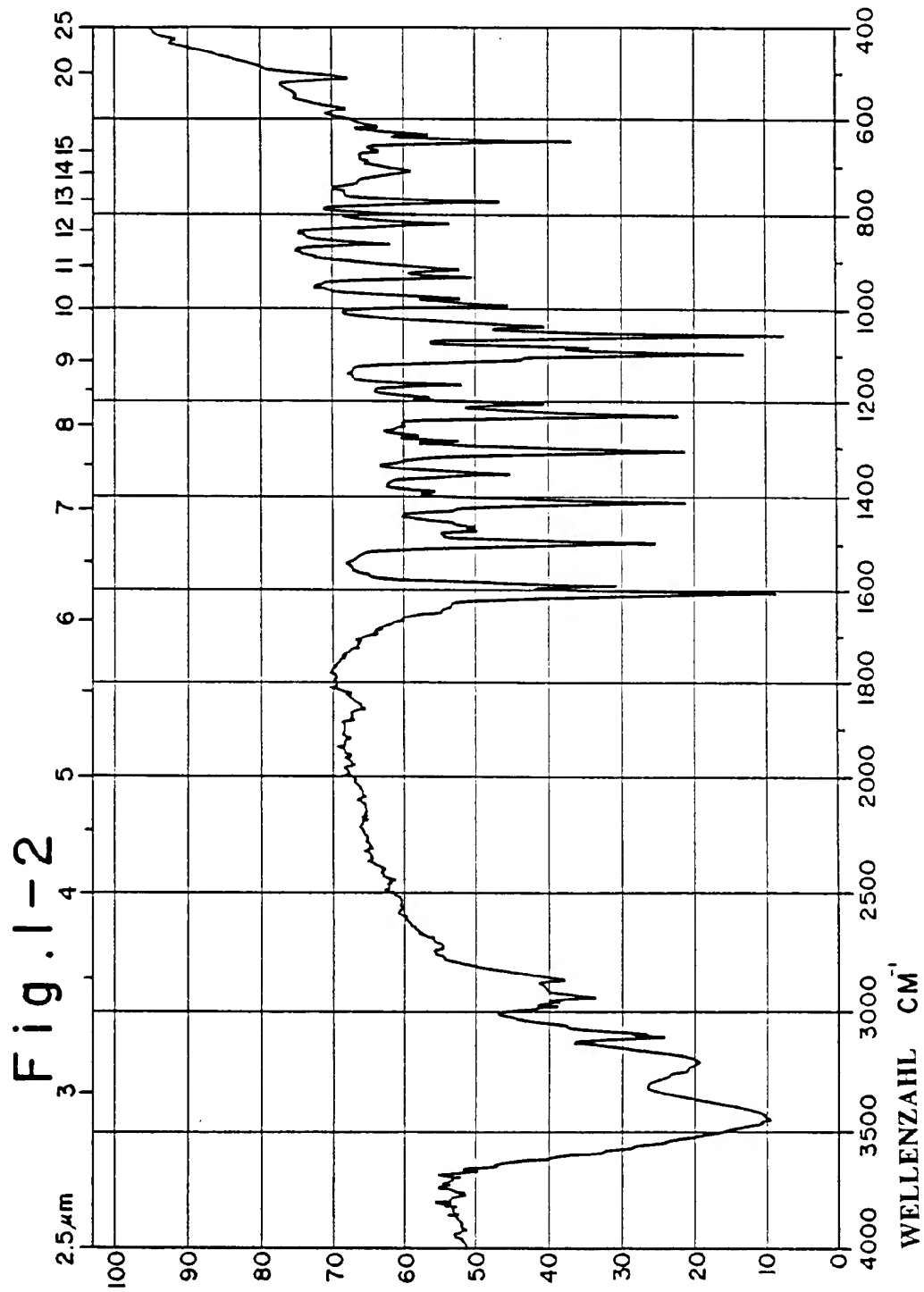
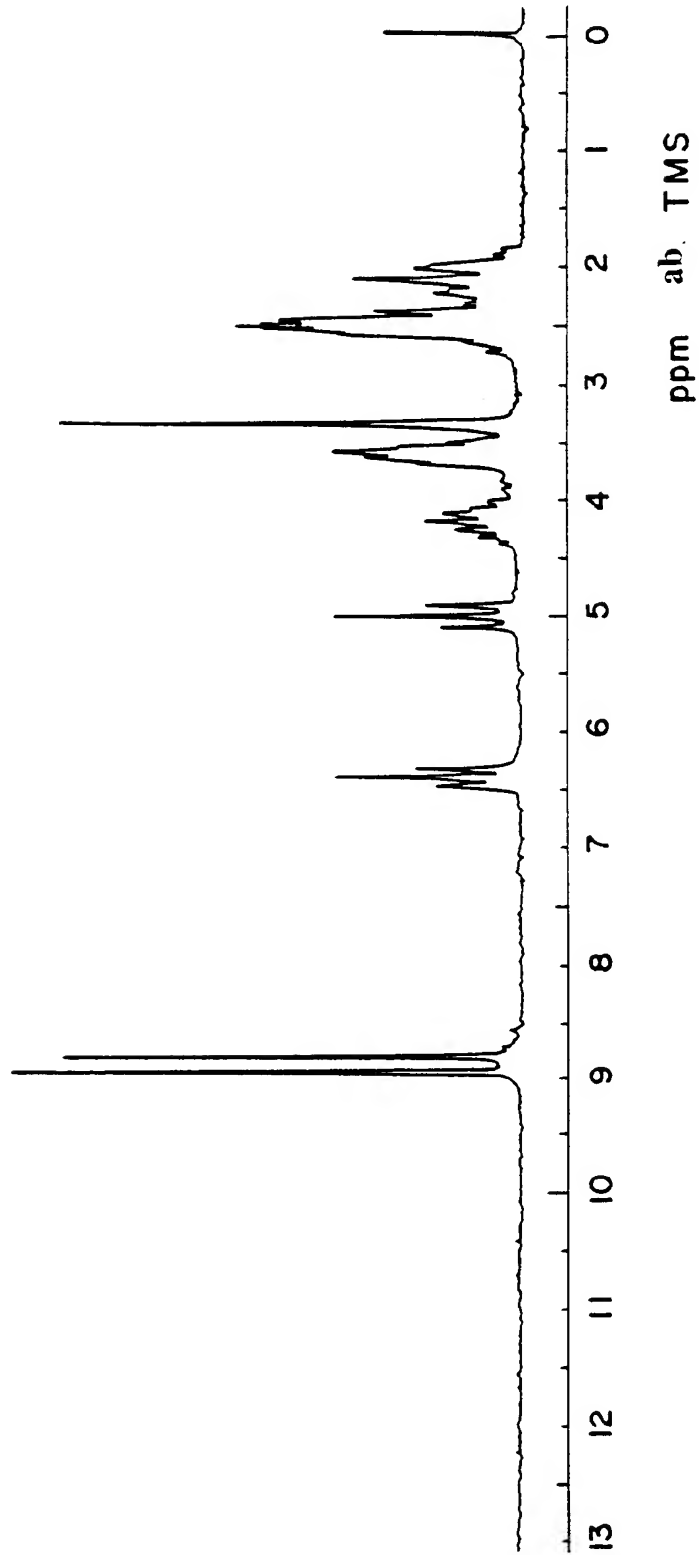


Fig. 2-1



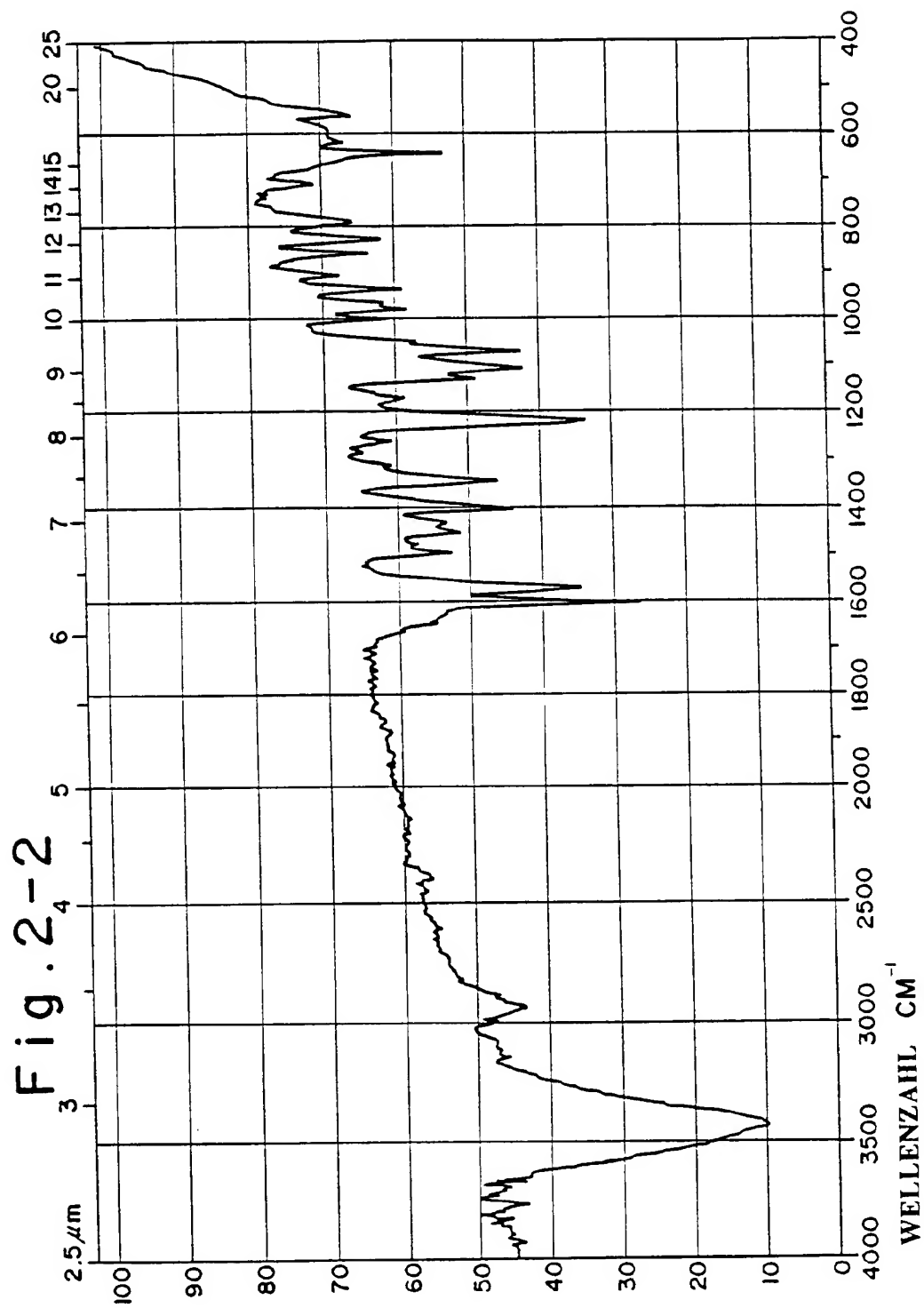
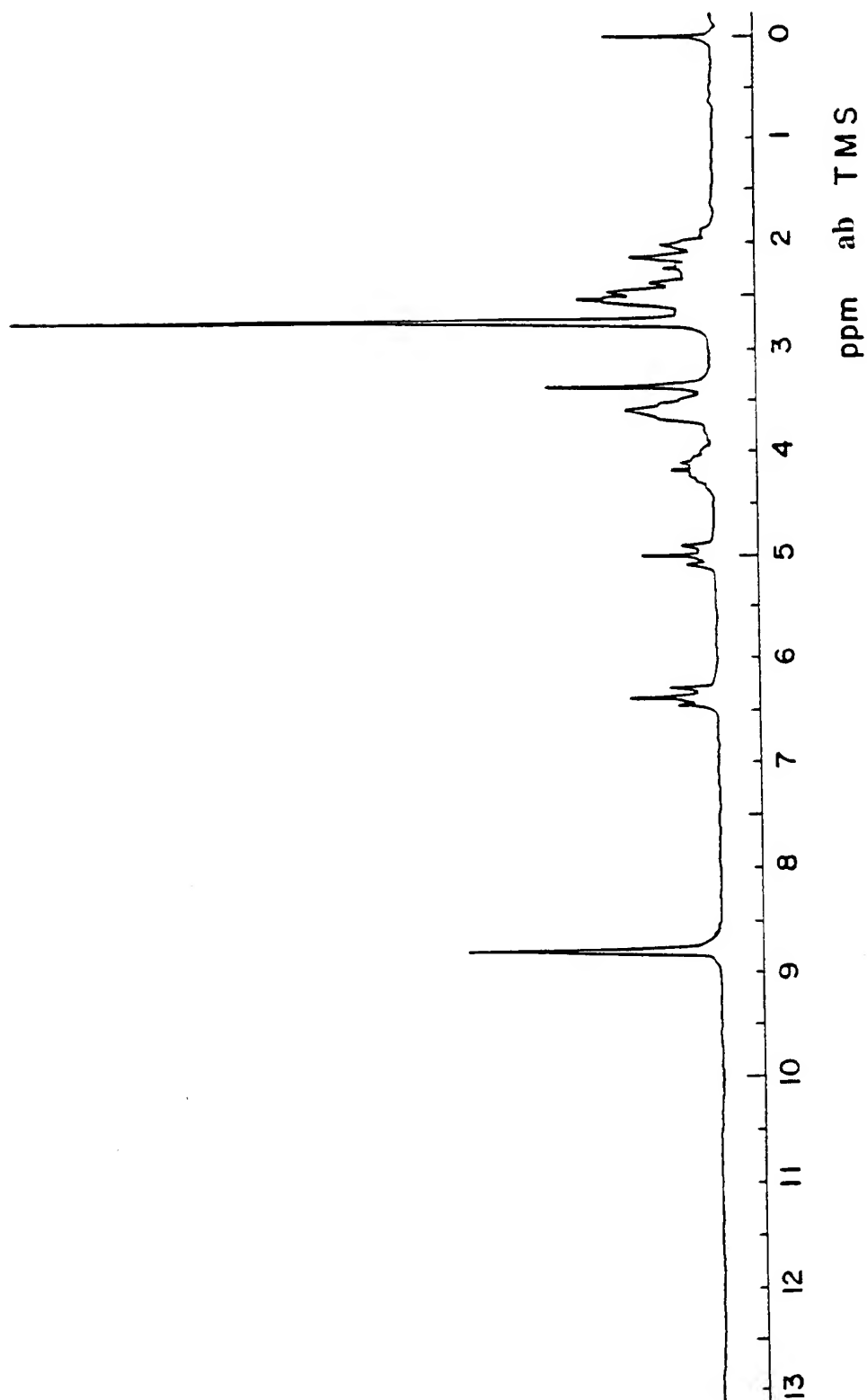


Fig. 3-1





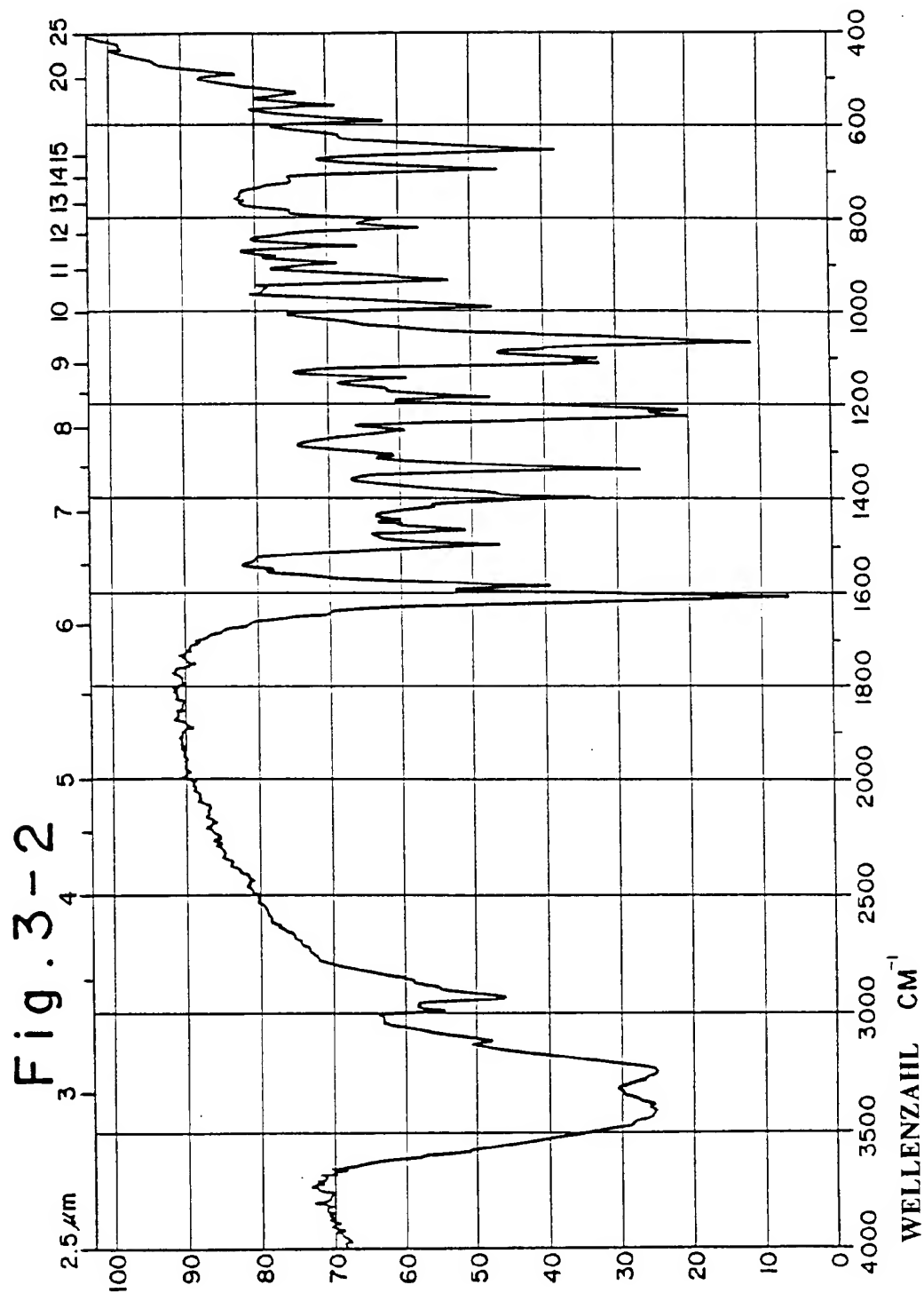
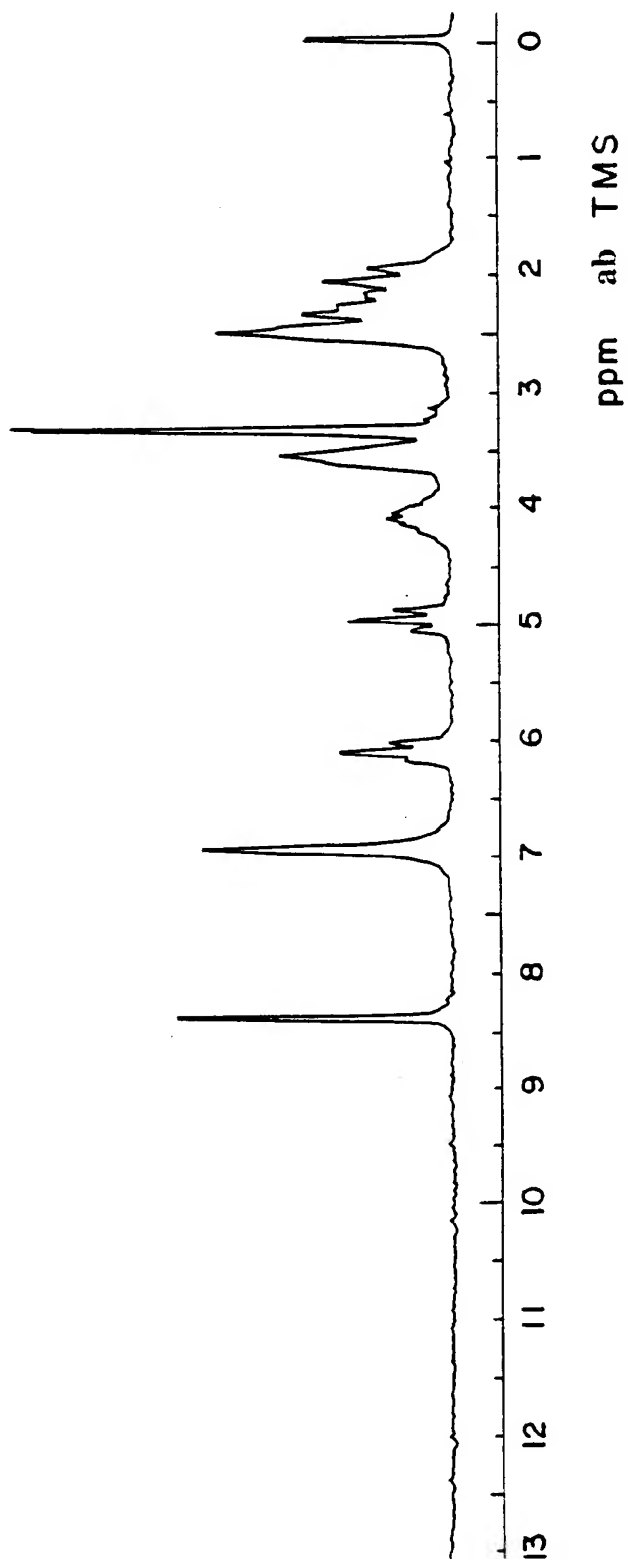


Fig. 4-1



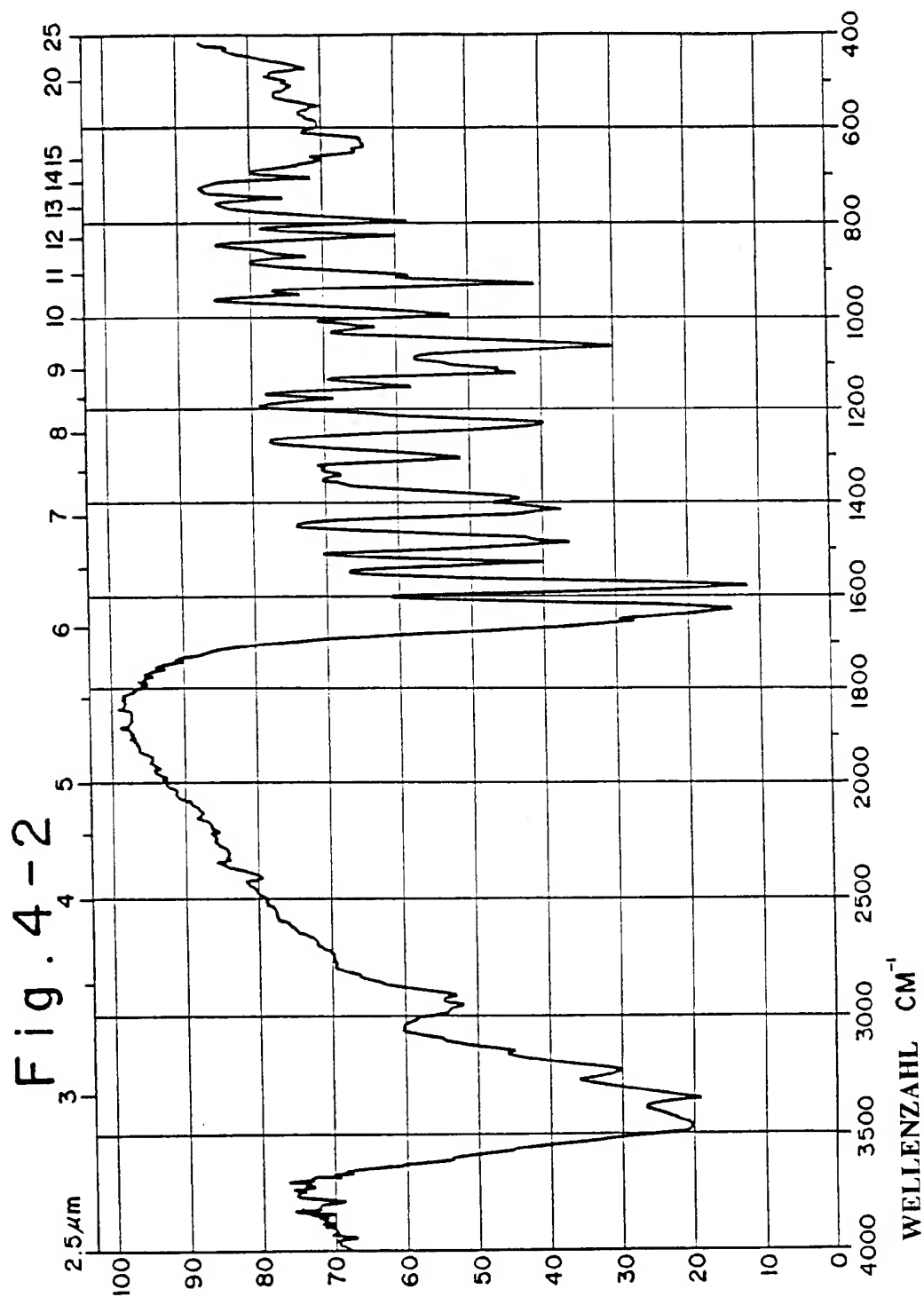
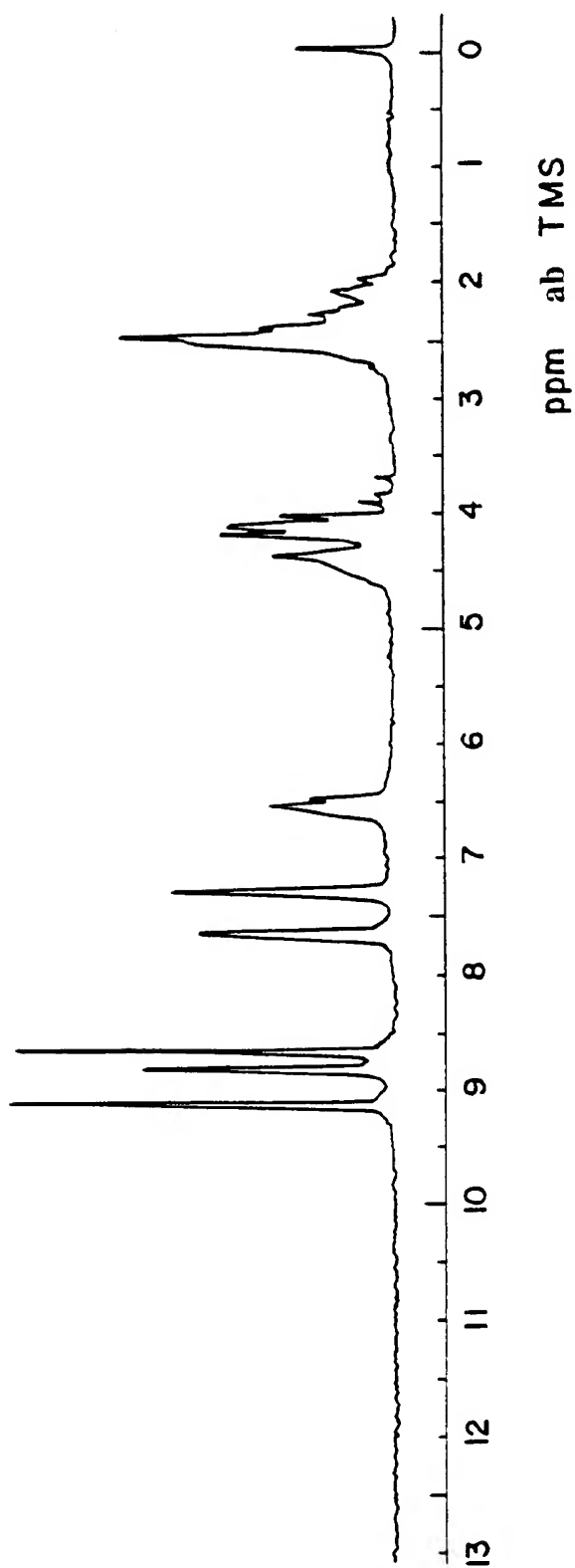


Fig. 5-1



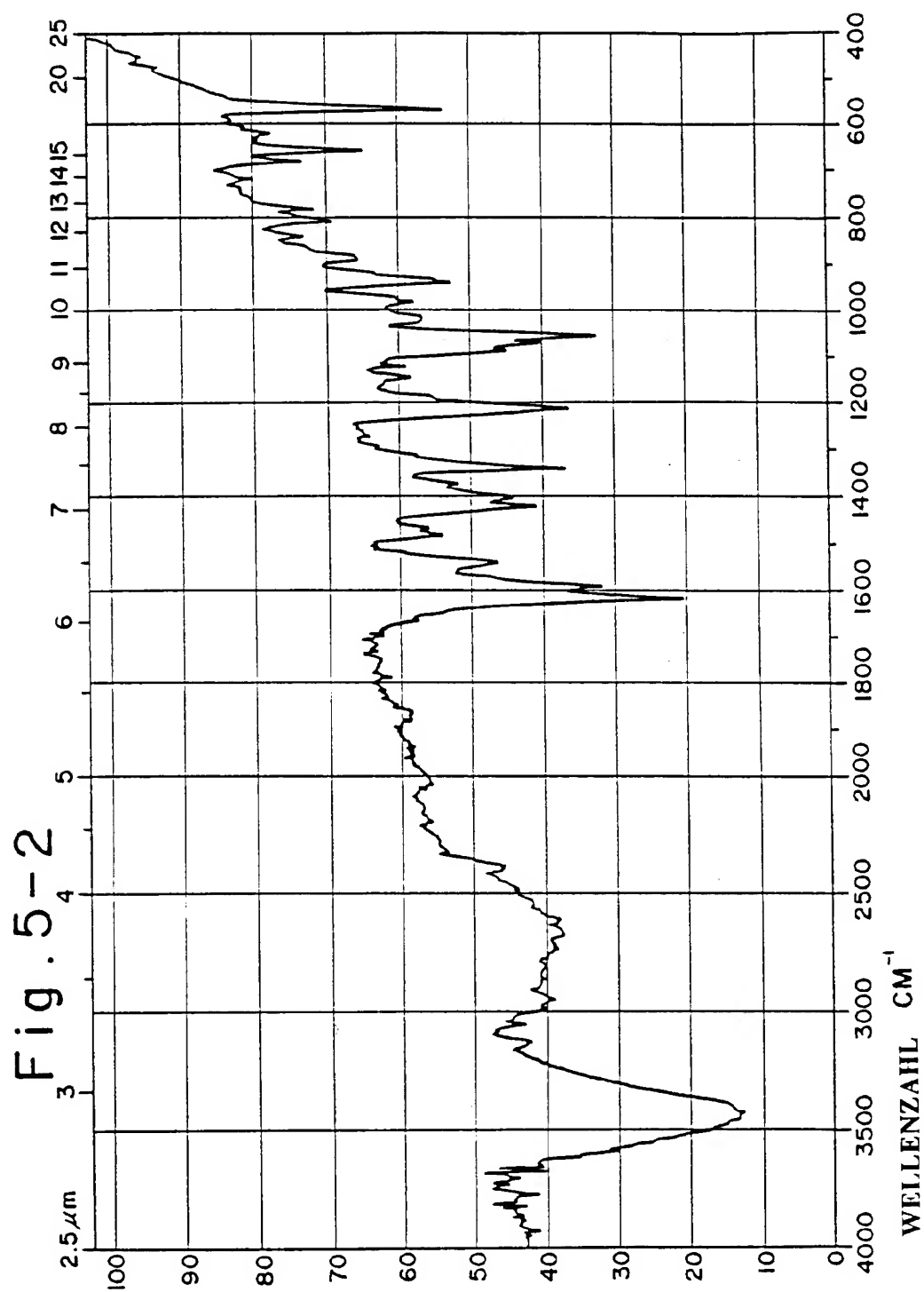
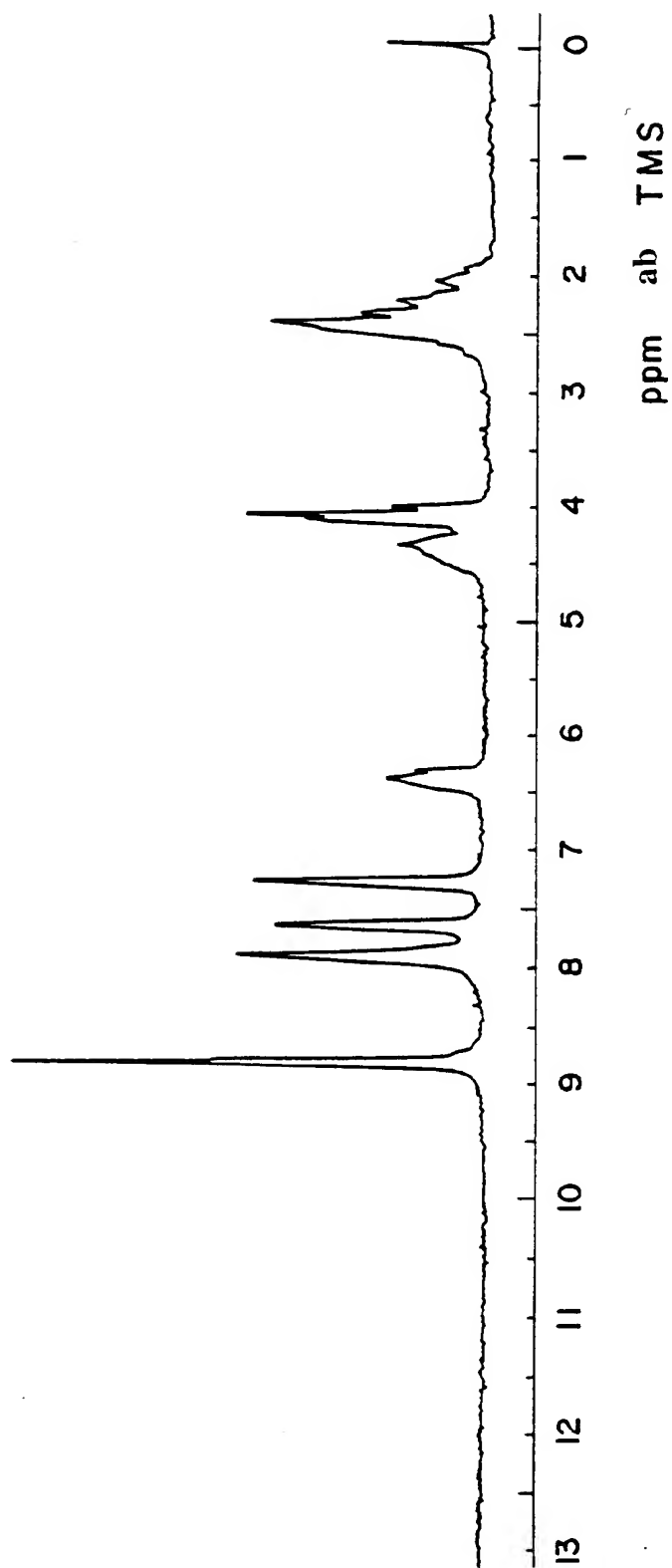


Fig. 6-1



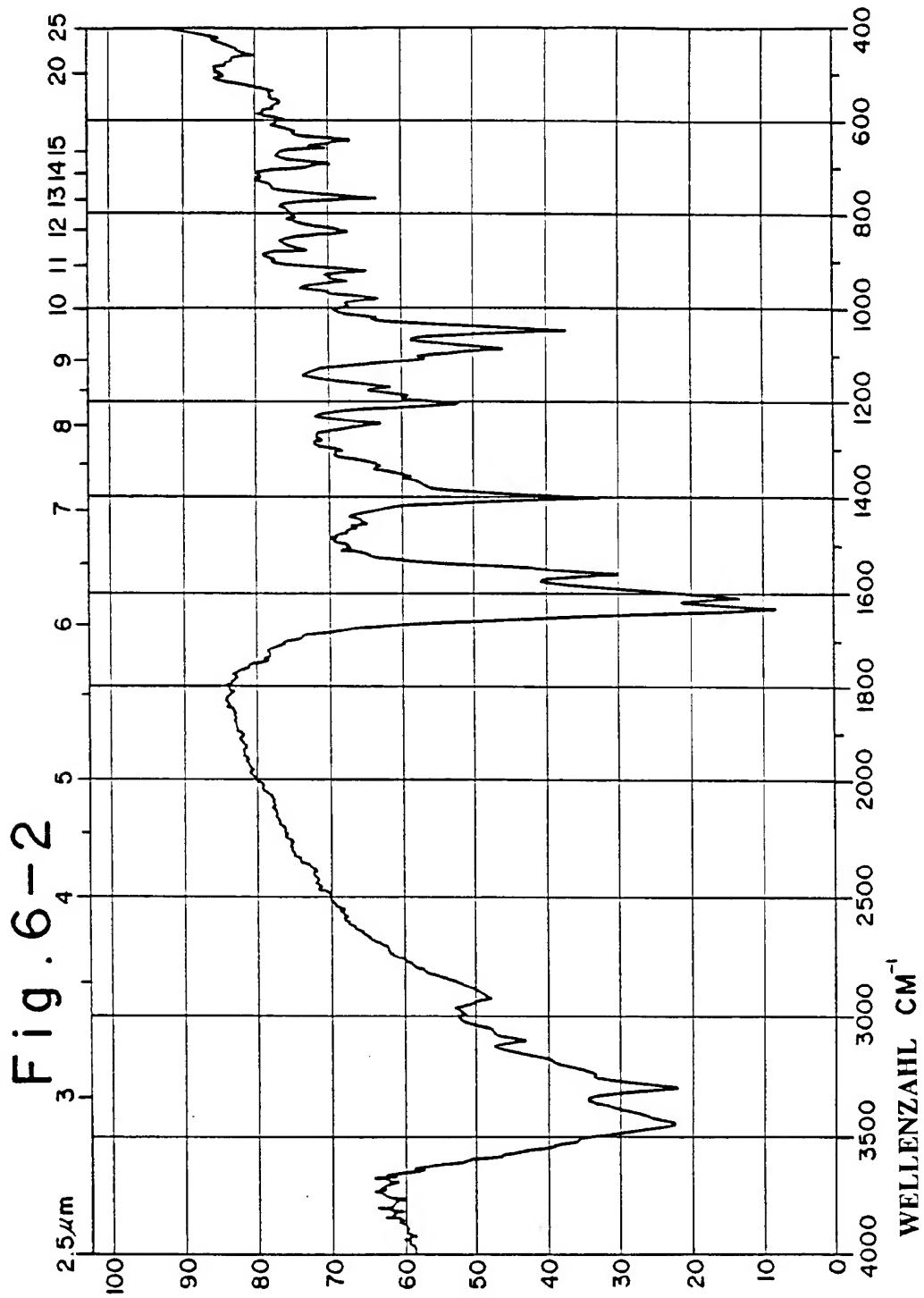
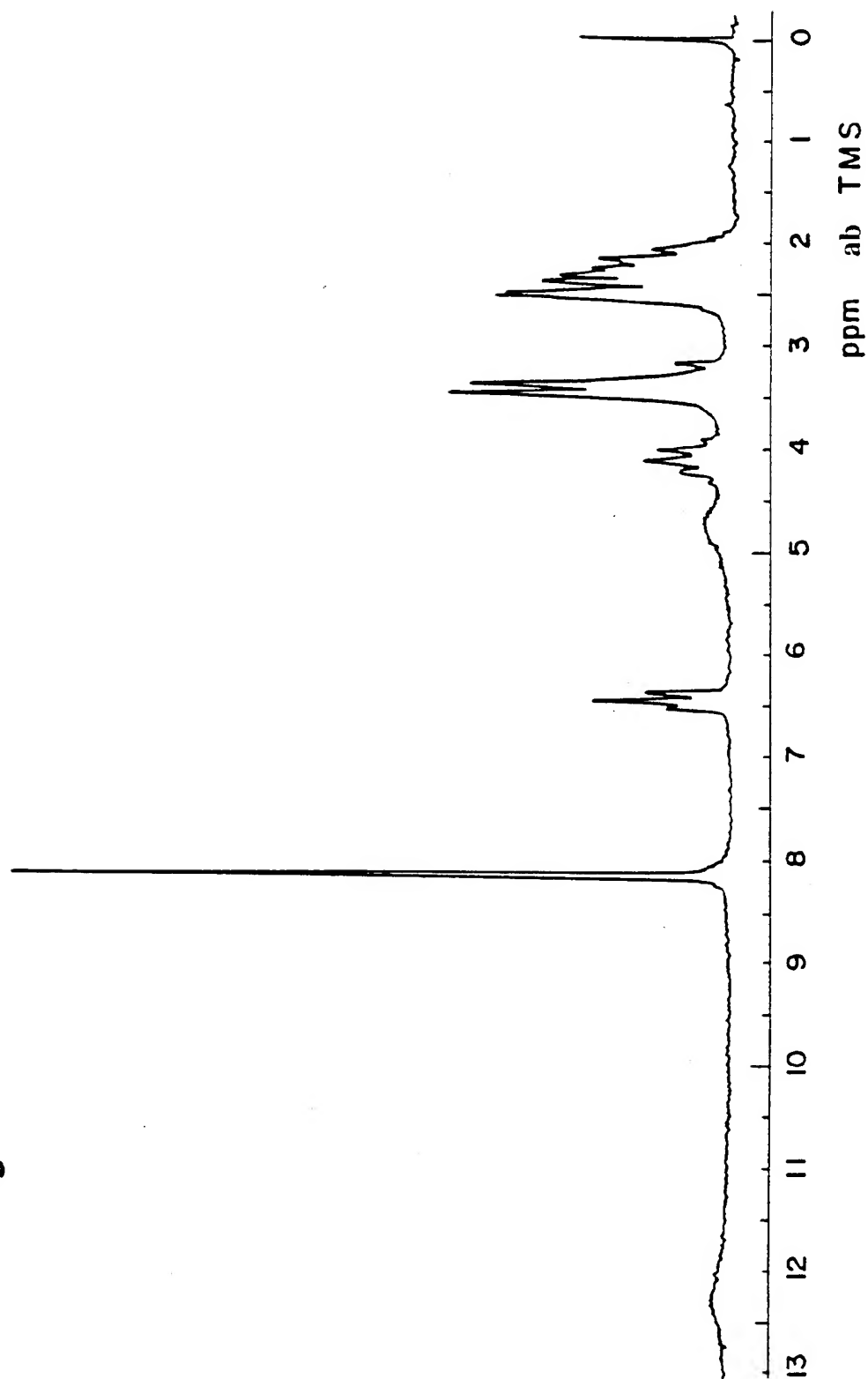




Fig. 7-1



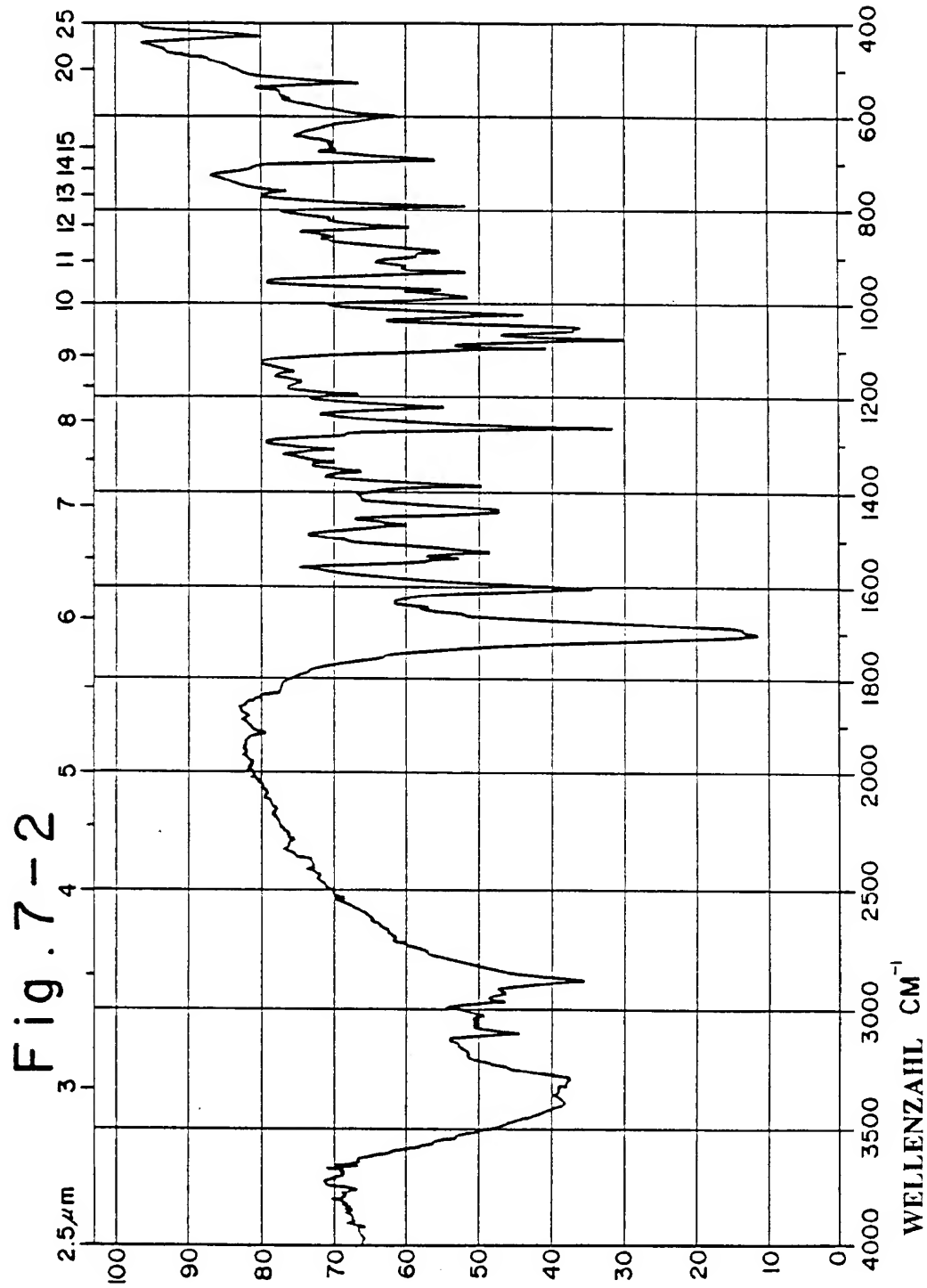


Fig. 8-1

